ÜBER
METHYLÄTHER DES ADRENALINS.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

VON

PAUL NEUMANN

AUS SCHMIEGEL IN POSEN.

TAG DER PROMOTION: 9. MÄRZ 1910.

114

Referenten:

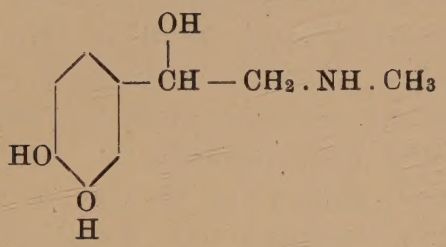
Professor Dr. Gabriel.

Professor Dr. Nernst.

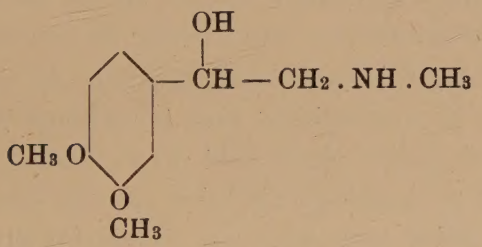
Druck und Verlag:
Carl Hinstorff's Buchdruckerei, Rostock.

MEINEN ELTERN.

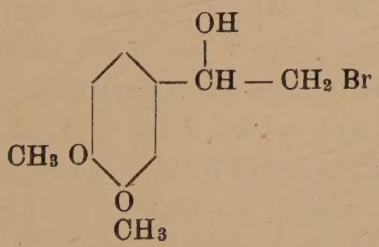
Zwei englische Chemiker, Barger und Jowett,[1] haben vor einigen Jahren den Versuch gemacht, das Adrenalin



bezw. zunächst seinen Dimethyläther



synthetisch darzustellen, indem sie das Bromhydrin der folgenden Konstitution



1) Journal of the Chemic. Society 87, 967 (1905).

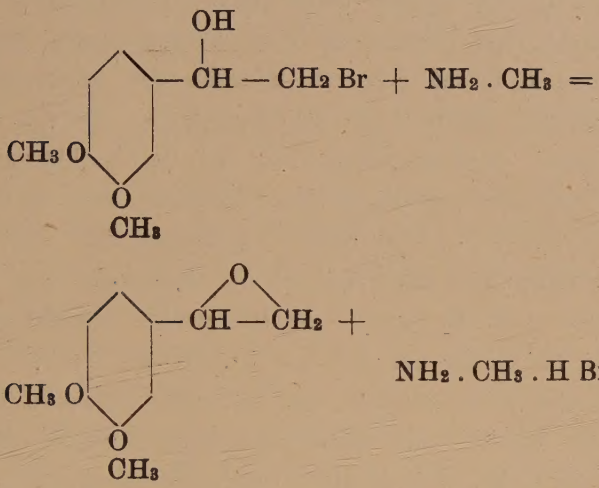
mit Methylamin in alkoholischer Lösung kochten. Sie nahmen an, dass das Bromatom durch den Methylaminrest ersetzt werden würde. Die genannten Autoren erhielten dabei ein braunes, sirupartiges Produkt, das sie nicht zur Kristallisation bringen und überhaupt nicht weiter reinigen konnten. Trotzdem haben sie diesen Sirup als den Dimethyläther des Adrenalins angesprochen.

Auf Veranlassung des Herrn Privatdozenten Dr. Mannich habe ich es unternommen, einige Methylderivate des Adrenalins synthetisch herzustellen und habe dabei auch, anknüpfend an die Versuche von Barger und Jowett, die Reaktion zwischen dem erwähnten Bromhydrin und Methylamin eingehender studiert. Es hat sich ergeben, dass die Reaktion wesentlich komplizierter verläuft, als die beiden Autoren angenommen hatten. Es entsteht bei der Einwirkung von Methylamin auf das Bromhydrin, die man zweckmässig bei gewöhnlicher, nicht bei erhöhter Temperatur vor sich gehen lässt, nicht eine Base, sondern es werden zwei gebildet, die beide fest und kristallisierbar sind. Beide entsprechen der Formel $C_{11}H_{17}NO_3$, der Bruttoformel des Adrenalindimethyläthers. Die Entstehung zweier isomerer Basen findet ihre Erklärung darin, dass die Reaktion zwischen dem Bromhydrin und Methylamin nicht in der Weise verläuft, dass das Bromatom direkt gegen den Methylaminrest ausgetauscht wird, wie Barger und Jowett[1] und nach ihnen in einem ganz ähnlichen Falle Pauly und Neukam[2] angenommen haben; der Verlauf der Umsetzung geht

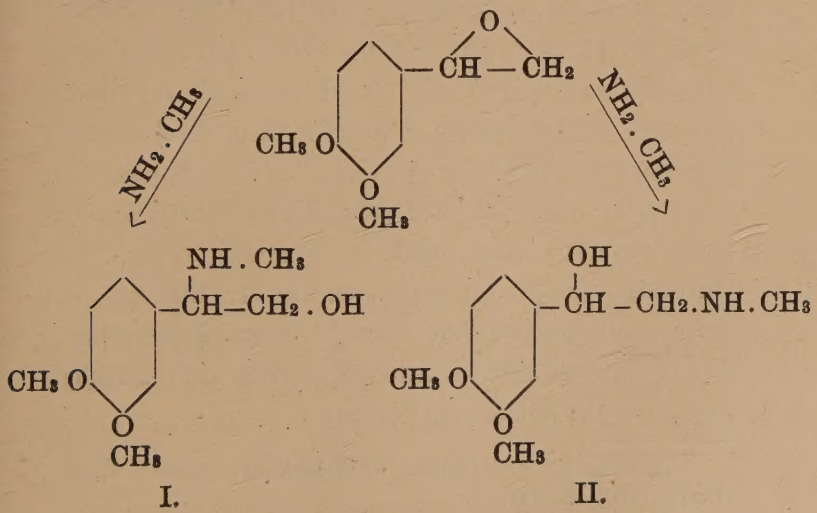
1) l. c.

2) Berichte d. dt. chem. Ges. 41, 4159 (1908).

vielmehr so vor sich, dass zunächst ein Oxyd gebildet wird, gemäss der Gleichung:



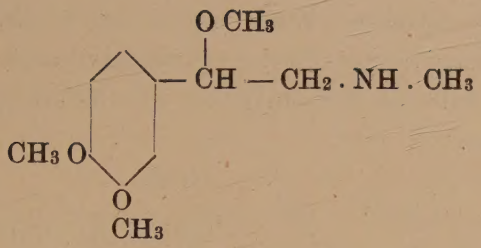
Dieses Oxyd addiert dann weiterhin Methylamin und zwar nach zwei Richtungen im Sinne folgender Formulierungen:



I. II.

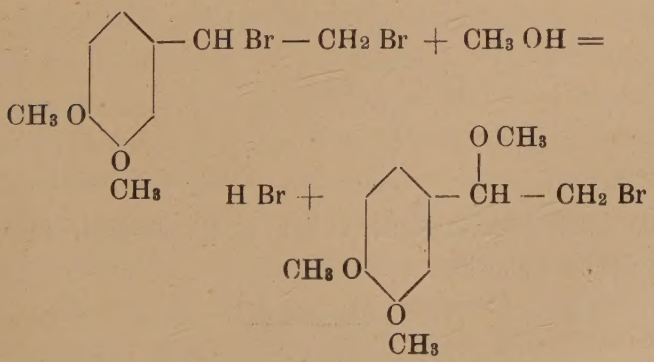
Man sieht, dass von den zwei erhaltenen Basen, nur die eine ein Dimethyläther des Adrenalins ist, während die andere einem ganz anderen Typus entspricht. Auf chemischem Wege zu entscheiden, welches von den beiden Isomeren wirklich der Adrenalinreihe angehört, dürfte recht schwierig sein. Es sei daran erinnert, dass es seiner Zeit, bei der Aufklärung der chemischen Konstitution des Adrenalins, erst nach umfangreichen Untersuchungen gelungen ist, die Entscheidung über die Frage, ob die Seitenkette des Adrenalins nach der ersten oder der zweiten Formel gebaut ist, im Sinne der zweiten Formel zu treffen. Das verschiedene Verhalten, das die beiden isomeren Basen beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure zeigen, spricht jedoch dafür, dass die Base vom Schmelzpunkt 104 °, von der kristallisierte Salze nicht erhalten werden konnten, der Dimethyläther des Adrenalins sein dürfte; demnach müsste die Base vom Schmelzpunkt 63 bis 64 ° dem isomeren Typus entsprechen. Die Base vom Schmelzpunkt 63 bis 64 ° wird nämlich ohne Anzeichen einer weitergehenden Zersetzung beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure entmethyliert; hingegen wird die Base vom Schmelzpunkt 104 ° durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure unter Abspaltung von jodwasserstoffsaurem Methylamin zersetzt. Das steht im Einklang damit, dass Adrenalin durch Mineralsäuren unter Bildung von Methylamin aufgespalten wird.[1] Dieselbe Zersetzung erfährt auch ein anderes Adrenalinderivat, der Trimethyläther von der folgenden Formel:

1) s. z. B. Abderhalden: Lehrbuch der physiol. Chemie. (Berlin 1906) S. 641.

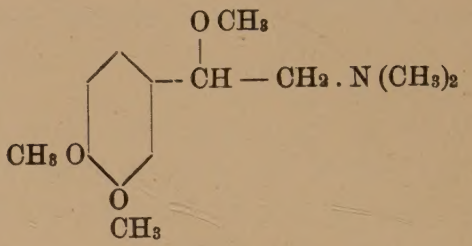


Ueber die Konstitution dieser letzten Base, die bisher nicht bekannt war, kann ein Zweifel nicht obwalten, da die Synthese, nach der dieser Körper erhalten wurde, Komplikationen nicht zulässt.

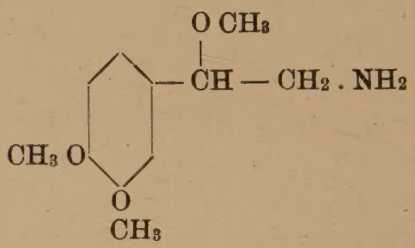
Die Trimethyläther von Basen, die dem Typus des Adrenalins entsprechen, sind besser zugänglich als Dimethylderivate. Den Trimethyläther des Adrenalins z. B. erhält man unschwer, indem man α-Methoxy-ω-bromäthyl-3,4-dimethoxybenzol mit Methylamin im Einschlussrohr erhitzt. Das α-Methoxy-ω-bromäthyl-3,4-dimethoxybenzol, das als Ausgangsmaterial dient, ist aus dem 3,4 Dimethoxystyrol-dibromid in guter Ausbeute erhältlich. Letzteres tauscht beim Kochen mit Methylalkohol das in α-Stellung befindliche Bromatom gegen die Methoxylgruppe im Sinne folgender Gleichung aus:



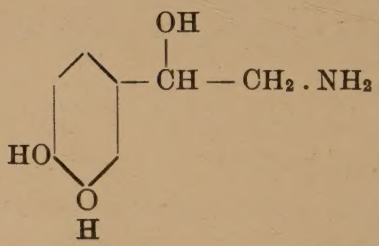
In derselben Weise wurde durch Erhitzen des α-Methoxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzols mit Dimethylamin der Trimethyläther des N-Methyladrenalins erhalten.



Durch Umsetzung desselben Methoxybromids mit Ammoniak erhält man den Trimethyläther



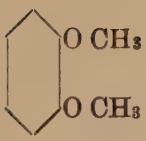
der Base



die unter dem Namen „Arterenol" Eingang in die Therapie gefunden hat.

Experimenteller Teil.

Veratrol.

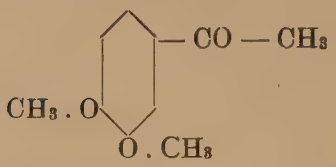


Veratrol ist verschiedentlich aus Guajakolkalium und Methyljodid dargestellt worden. Durch Behandeln von Guajakolkalium mit Dimethylsulfat nach folgender Vorschrift erhält man es in annähernd quantitativer Ausbeute:

200 g Guajakol löst man in einer Lösung von 126 g Kaliumhydroxyd in 950 g Wasser unter Schütteln auf und trägt darauf in die Flüssigkeit 243 g Dimethylsulfat unter andauerndem Schütteln ein. Das Schütteln setzt man, nachdem alles Dimethylsulfat zugegeben, fort. Das Veratrol scheidet sich ölig auf der Salzlösung ab, von der es getrennt wird. Nach dem Trocknen mit Kaliumkarbonat der Destillation unterworfen, geht es bei 205° d. h. dem in der Literatur angegebenen Siedepunkt, als ein farbloses Öl über.

Acetoveratron.

(3,4-Dimethoxyacetophenon.)



Das 3,4-Dimethoxyacetophenon ist bereits von Bouveault[1] nach der Friedel-Crafts'schen Synthese aus Veratrol und Acetylchlorid dargestellt worden. Für die Verbindung findet sich in der Literatur der Siedepunkt 205° bei 10 mm Druck verzeichnet. Diese Angabe ist jedoch nicht richtig, obgleich in einer ganz neuen Arbeit[2] wieder derselbe Siedepunkt angegeben ist. Das 3,4-Dimethoxyacetophenon siedet zwischen 286° und 288° bei gewöhnlichem Druck, unter 9 mm Druck siedet es bei 158°.

Gute Resultate erhält man nach folgender Vorschrift:

In eine durch Eis gekühlte Mischung von 500 g Veratrol, 1250 ccm Schwefelkohlenstoff und 340 g Acetylchlorid trägt man im Laufe einer Stunde unter Schütteln und Eiskühlung 500 g fein zerriebenes Aluminiumchlorid ein. Das Reaktionsprodukt scheidet sich bald als dunkelrote krümelige Masse ab, so dass am Ende der Einwirkung ein dicker Brei entstanden ist. Die im Anfang sehr lebhafte Reaktion lässt gegen Schluss nach, weshalb man sie, nach vollkommenem Zusatz des Aluminiumchlorids, dadurch unterstützt, dass

1) Beilstein, Erg. Bd. III, 108.
2) Ber. d. d. chem. Ges. 42, 2947 (1909).

man zunächst die Eiskühlung entfernt und dann das Gefäss kurze Zeit in Wasser von ca. 50° eintauchen lässt. Nach dem Absaugen des Schwefelkohlenstoffs gibt man die grobkörnige, rotgefärbte Doppelverbindung löffelweise auf Eis, das sich in einer von aussen durch Eis gekühlten Porzellanschale befindet, darauf bringt man das entstandene Gemisch in einen Scheidetrichter und trennt die dunkelbraune, ölige Schicht von der darunter befindlichen wässerigen. Nach dem Durchschütteln mit 50 ccm Natronlauge bleibt die ölige Flüssigkeit über Nacht stehen, wird dann getrennt, getrocknet, und der Schwefelkohlenstoff zunächst abdestilliert. Darauf treibt man das Acetoveratron im Vakuum über. Zunächst destilliert eine kleine Fraktion, die aus einem Gemisch von Acetroveratron und unangegriffenem Veratrol besteht, sodann folgt unter 9 mm Druck bei 158° reines Acetoveratron, das leicht zu einer farblosen Kristallmasse erstarrt.

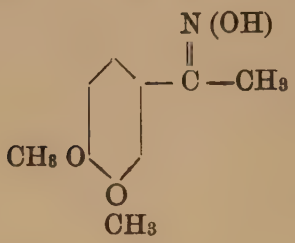
Die Verbindung hat die merkwürdige Eigenschaft, sich in Eiswasser leicht (im Verhältnis 1:6) zu lösen. Beim Erwärmen scheidet sie sich jedoch fast vollständig wieder aus.

0,1543 g Substanz lieferten 0,3746 g CO_2 und 0,0926 g H_2O.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{10}H_{12}O_3$	
C = 66,63 %	C = 66,60 %
H = 6,71 „	H = 6,75 „

Zur Charakterisierung des Ketoncharakters der Verbindung wurde das Oxim und das Semikarbazon dargestellt, die beide bisher nicht beschrieben sind.

Oxim des Acetoveratrons.

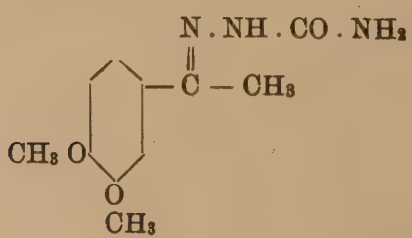


0,9 g Acetoveratron löst man in einer Mischung aus 4 ccm Wasser und 1 ccm Alkohol auf. Nach dem Versetzen der Flüssigkeit mit einer Lösung von 0,41 g Hydroxylaminchlorhydrat und 1 g Kaliumacetat in 5 ccm Wasser kristallisiert alsbald das Oxim aus, das nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 140° schmilzt.

0,1883 g Substanz lieferten bei 19° und 753 mm Druck 12,15 ccm N.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{10}H_{13}NO_3$	
N = 7,18 %	N = 7,47 %.

Semicarbazon des Acetoveratrons.



Eine Lösung von 0,9 g Acetoveratron in einer Mischung aus 4 ccm Wasser und 1 ccm Alkohol versetzt man mit 0,65 g Semicarbazidchlorhydrat und 1 g Kaliumacetat, gelöst in 5 ccm Wasser; alsbald kristallisiert das Semicarbazon aus, das nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 211° unter Zersetzung schmilzt.

0,1460 g Substanz gaben bei 19° und 755 mm Druck 22,4 ccm N.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{11} H_{15} N_3 O_3$	
N = 17,72 %	N = 17,82 %.

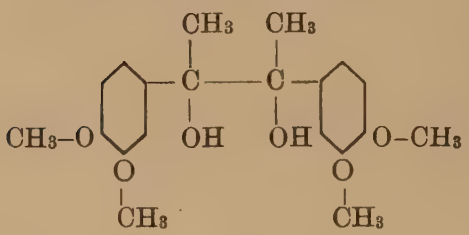
Reduktionsprodukte des Acetoveratrons.

Bei der Reduktion des Acetoveratrons erhält man je nach den Versuchsbedingungen verschiedene Resultate:

Die Reduktion mit Natriumamalgam in verdünntem Alkohol liefert in guter Ausbeute einen schön kristallisierenden weissen Körper vom Schmelzpunkt 169° und der Zusammensetzung $C_{20} H_{26} O_6$, in dem das zugehörige Pinakon vorliegen dürfte. Beim Arbeiten mit metallischem Natrium und Alkohol hängt der Verlauf der Reaktion wesentlich von der Konzentration der angewandten Lösungen ab. Verdünnt man das Acetoveratron mit der 3 bis 4 fachen Menge Alkohol, so wirkt metallisches Natrium beim Eintragen stürmisch ein. Aus dem Reaktionsprodukt lässt sich nichts Fassbares isolieren; fast das gesamte Acetoveratron geht in hochsiedende

Kondensationsprodukte über. Wenn man jedoch das Acetoveratron mit der zehnfachen Menge Alkohol verdünnt und dann metallisches Natrium einträgt, so gelingt es, die Bildung derartiger Kondensationsprodukte fast vollständig zu vermeiden. Dabei wird in normaler Weise das Acetoveratron zu Dimethoxyphenyl-methylcarbinol reduziert. Freilich entstehen dabei beträchtliche Mengen von erheblich niedriger siedenden anormalen Nebenprodukten, deren Charakter noch nicht aufgeklärt ist.

Pinakon aus Acetoveratron.



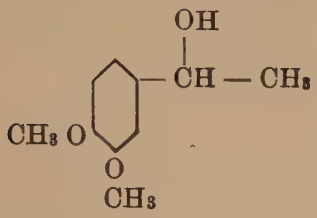
20 g Acetoveratron, 120 g Wasser und 60 g Alkohol erwärmt man auf dem Wasserbade, darauf trägt man allmählich 200 g 3proz. Natriumamalgam ein. Die Flüssigkeit färbt sich anfangs gelb, später wird sie wieder farblos. Beim Abkühlen scheidet sich Pinakon in beträchtlichen Mengen aus.

Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bildet es schöne, weisse, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 169°.

0,1526 g Substanz lieferten 0,3646 g CO_2 und 0,0949 g H_2O.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{20}H_{26}O_6$.	
C = 66,26 %	C = 66,54 %
H = 7,23 „	H = 6,91 „ .

3, 4-Dimethoxyphenylmethylcarbinol.



In einem geräumigen Kolben werden 50 g Acetoveratron mit 500 g Alkohol am Rückflusskühler auf dem Wasserbade bis zum Sieden erhitzt. In die heisse Mischung trägt man möglichst rasch in kleinen Mengen 45 g metallisches Natrium ein. Alsdann erhitzt man auf dem Wasserbade unter Rückfluss bis zur völligen Auflösung. Der gelb gefärbten Flüssigkeit fügt man sodann 50 ccm Wasser hinzu und leitet Kohlensäure hindurch, bis das gesamte Natriumhydroxyd in Karbonat bezw. Bikarbonat übergeführt ist. Dabei entsteht ein dicker Brei. Man destilliert nun den Alkohol durch Einleiten von Wasserdampf ab; gegen Ende der Destillation lösen sich die Karbonate auf, und das Reaktionsprodukt befindet sich als Ölschicht auf der konzentrierten Salzlösung, von der es getrennt wird. Man verdünnt das Öl mit dem gleichen Volumen Äther, filtriert, trocknet die ätherische Lösung mit Natriumsulfat und

destilliert nach Entfernung des Äthers im Vakuum. Bei 9 mm Druck geht bis 156° in beträchtlicher Menge ein Vorlauf über, der aus anormalen Reduktionsprodukten besteht, zwischen 156° und 160° folgt das Karbinol als sehr dicke, farblose, fast geruchlose Flüssigkeit. Aus dem Vorlauf, der einen charakteristischen Geruch besitzt, lassen sich weitere Mengen Carbinol herausfraktionieren.

Die Ausbeute an Dimethoxyphenylmethylkarbinol beträgt reichlich die Hälfte des angewandten Acetoveratrons.

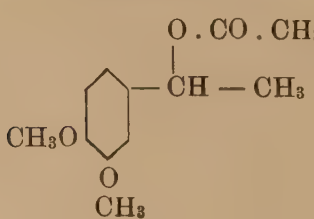
Trotz des grossen Überschusses von metallischem Natrium, der zur Reduktion verwandt wird, enthält das Carbinol meistens noch etwas Keton, das aus der Lösung in verdünntem Alkohol als Semikarbazon abgeschieden werden kann.

Die Analyse des reinen Carbinols führte zu folgenden Zahlen:

0,1497 g Substanz lieferten 0,3625 g CO_2 und 0,1035 g H_2O.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{10}H_{14}O_3$.	
C = 65,90 %	C = 66,04 %
H = 7,74 „	H = 7,73 „

Essigsäureester des 3,4-Dimethoxyphenylmethylcarbinols.



Die Acetylierung des 3,4-Dimethoxyphenylmethylcarbinols wird dadurch bewirkt, dass 10 g Carbinol mit 30 g Essigsäureanhydrid und 10 g Natriumacetat eine halbe Stunde lang unter Rückfluss erhitzt werden. Darauf setzt man Wasser hinzu und nimmt die entstandene Acetylverbindung mit Äther auf. Die ätherische Lösung wäscht man mit verdünnter Sodalösung, trocknet sie und unterwirft sie nach Entfernen des Äthers der Destillation im Vakuum. Das Destillat bildet eine farblose ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt 156° bis 158° bei 8 mm Druck. Bei der Behandlung mit Kaliumhydroxyd in alkoholischer Lösung erfolgt normale Rückbildung des Carbinols; selbst mehrstündiges Erhitzen des Acetylproduktes mit Pyridin führte zu keiner Veränderung.

0,2936 g Substanz lieferten 0,6912 g CO_2 und 0,1852 g H_2O.

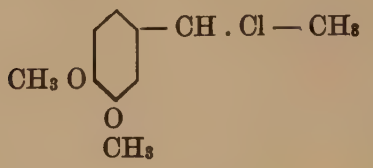
Berechnet für: $C_{12}H_{16}O_4$.	Gefunden:
C = 64,26 %	C = 64,21 %
H = 7,19 „	H = 7,06 „

Der Essigsäureester des 3,4-Dimethoxyphenylmethylcarbinols wurde in der Absicht dargestellt, daraus durch Abspaltung von Essigsäure zum 3,4-Dimethoxystryol zu gelangen, wie es z. B. Klages[1] in einem ähnlichen Falle gelungen ist.

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. 31, 1007 (1898).

Chlorid des 3,4-Dimethoxyphenylmethylcarbinols.



In ein durch Eis gekühltes Gemisch von 10 g Carbinol, 40 g Äther und 3 g zerriebenem Chlorcalcium wird unter Umschwenken so lange getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, bis das Gewicht sich um 4 g vermehrt hat. Zur abgegossenen Flüssigkeit gibt man nach einer halben Stunde 2 g Calciumkarbonat, welches die überschüssige Salzsäure bindet, wobei das entstehende Calciumchlorid gleichzeitig trocknend wirkt. Nach einer halben Stunde wird die klare Flüssigkeit abfiltriert, darauf die Hälfte des Äthers abdestilliert und der Rückstand in eine Kältemischung gebracht. Nach einiger Zeit fällt das Chlorid in derben, farblosen Kristallen aus. Die Mutterlauge wird nach dem Absaugen der ersten Kristallisation durch Konzentrieren und Abkühlen weiter auf Chlorid verarbeitet.

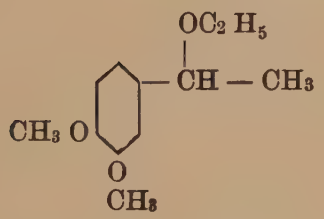
Der Körper schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 65° bis 67°. Er lässt sich nur im Exsikkator längere Zeit aufbewahren, da er gegen Feuchtigkeit sehr empfindlich ist. Wasser nämlich zersetzt das Chlorid unter Bildung von 3,4-Dimethoxystyrol und Salzsäure. Nur in Ausnahmefällen gelingt es indessen, das Styrol unverändert zu isolieren, da es unter dem Einfluss der Salzsäure sehr rasch zu harzartigen, nicht destillierbaren Produkten polymerisiert wird. Durch

Alkalien wird das Chlorid in der Weise zerlegt, dass das 3,4-Dimethoxyphenylmethylcarbinol sich zurückbildet.

0,1956 g Chlorid lieferten 0,1404 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{10} H_{13} O_2 Cl$.	
Cl = 17,67 %	Cl = 17,75 %

Äthyläther des 3,4-Dimethoxyphenylmethylcarbinols.



Bei einem Versuche, das Chlorid des 3,4-Dimethoxyphenylmethylcarbinols mit Hilfe von Natriumalkoholat in das Styrol überzuführen, bildete sich der Äthyläther des Carbinols.

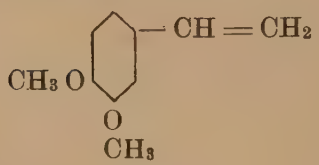
Er wird folgendermassen dargestellt:

In eine Lösung von 3 g metallischem Natrium in 45 ccm Alkohol trägt man portionsweise 25 g Chlorid ein. Nach schwachem Erhitzen saugt man vom gebildeten Chlornatrium ab und unterwirft die abgesaugte und vom Alkohol befreite Flüssigkeit der Destillation im Vakuum. Der Äthyläther des Karbinols bildet eine farblose Flüssigkeit, die unter 8 mm Druck bei 132° siedet.

0,2271 g Substanz lieferten 0,5569 g CO_2 und 0,1704 g H_2O.

Berechnet für: $C_{12}H_{18}O_3$	Gefunden:
C = 68,52 %	C = 68,51 %
H = 8,63 „	H = 8,60 „

3,4-Dimethoxystyrol.



Diese Verbindung ist bereits von Barger und Jowett[1] aus Veratrylaldehyd und Methylmagnesiumjodid nach dem Verfahren von Klages[2] dargestellt worden. Die Ausbeuten nach dieser Methode waren indes sehr schlecht. Besser lässt sich das 3,4-Dimethoxystyrol aus dem Chlorid des 3,4-Dimethoxyphenylmethyl-carbinols durch Kochen mit Pyridin gewinnen. Diese Methode der Darstellung von Styrolen ist gleichfalls von Klages[3] angegeben worden. Bemerkt sei, dass es erforderlich ist, Pyridin zu verwenden, das man vorher sorgfältig über Baryumoxyd getrocknet hat.

40 g Chlorid kocht man mit 120 g Pyridin „Kahlbaum“ 3 Stunden lang unter Rückfluss. In die gut abgekühlte Flüssigkeit leitet man gasförmiges Ammoniak

1) Journal of the chemical Soc. 87, 972 (1905).
2) Ber. d. dt. chem. Ges. 36, 3595 (1903).
3) Ber. d. dt. chem. Ges. 35, 2245 (1902).

ein, wodurch salzsaures Pyridin in reichlicher Menge sich abscheidet, das abgesaugt wird. Das Filtrat destilliert man im Vakuum, wobei man die Vorlage mit Eis kühlt. Nachdem das Pyridin übergangen ist, wird die Vorlage gewechselt und das Styrol übergetrieben. Es destilliert unter 9 mm Druck bei 122° bis 125° in Übereinstimmung mit den Angaben von Barger und Jowett[1].

Bisweilen geht mit den ersten Tropfen Styrol etwas salzsaures Pyridin über, das sich kristallinisch in der Vorlage abscheidet.

Erhitzt man das Chlorid des 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-carbinols mit Pyridin nur kurze Zeit auf dem Wasserbade, so scheidet sich beim Abkühlen nach längerem Stehen eine kristallinische Verbindung ohne einheitlichen Schmelzpunkt ab, die offenbar derselben Art ist, wie sie Klages in analogen Fällen wiederholt beobachtet hat. Die Verbindung ist entstanden durch Vereinigung gleicher Moleküle Pyridin und Chlorid des 3,4-Dimethoxyphenyl-methyl-carbinols.

Diese Annahme wird durch folgende Analysen gestützt:

0,1540 g Substanz lieferten bei 749 mm Druck und 19° 7,4 ccm N.

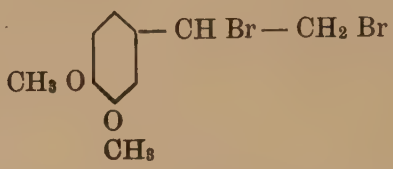
0,2086 g Substanz lieferten 0,1012 Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{15}H_{18}O_2NCl$.	
N = 4,99 %	N = 5,44 %
Cl = 12,63 „	Cl = 12,28 „

1) Journal of the chem. Soc. 87, 972 (1905).

3,4-Dimethoxystyrol-dibromid.

Das 3,4-Dimethoxystyrol-dibromid ist bereits von Barger und Jowett[1] erhalten worden.

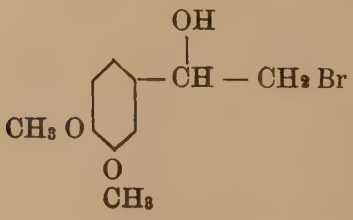


Am zweckmässigsten nimmt man die Bromierung des 3,4-Dimethoxystyrols in Schwefelkohlenstofflösung vor.

Man löst z. B. 16 g des Styrols in 48 g trocknen Schwefelkohlenstoffs und lässt unter mässiger Abkühlung aus einem Scheidetrichter eine Mischung von 16 g Brom und 16 g Schwefelkohlenstoff zutropfen. Nach dem Erkalten erstarrt die Flüssigkeit zu einer farblosen Kristallmasse.

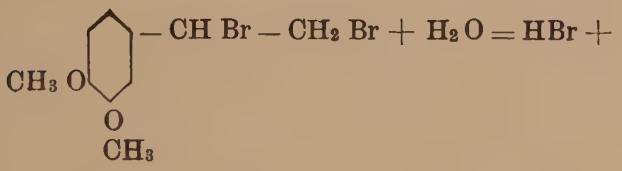
Das Dibromid bildet weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 102°, die sich aus Ligroin oder Schwefelkohlenstoff umkristallisieren lassen.

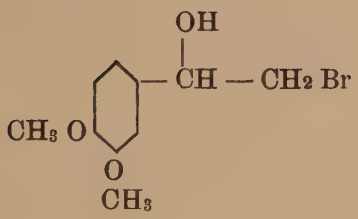
α-Oxy-ω-brom-aethyl-3,4-dimethoxybenzol.



1) Journal of the chem. Soc. 87, 972 (1905).

In dem vorstehend beschriebenen Dibromid des 3,4-Dimethoxystyrols ist das in α-Stellung befindliche Bromatom leicht beweglich. Löst man das Dibromid in Aceton auf und fügt Wasser bis zur beginnenden Trübung hinzu, so tritt sofort stark saure Reaktion auf, da eine Umsetzung erfolgt im Sinne der Gleichung:





Das entstandene Bromhydrin kristallisiert beim Verdunsten der Lösung aus.

Die Ausbeute ist annähernd quantitativ.

Diese Angaben decken sich mit denen von Barger und Jowett[1], die das α-Oxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol auf demselben Wege bereits dargestellt haben.

---

1) Journal of the chem. Soc. 87, 978 (1905).

Einwirkung von Methylamin auf α-Oxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol.

Bei der Einwirkung von Methylamin auf α-Oxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxy-benzol entstehen zwei isomere Basen, die im folgenden als I und II bezeichnet werden, in annähernd gleichen Mengen; daneben treten noch reichlich andere, nicht charakterisierbare Produkte auf.

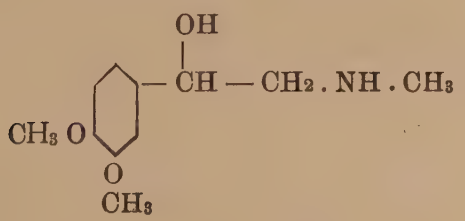
Die Arbeitsweise, die sich nach vielen Versuchen als die zweckmässigste herausstellte, ist die folgende:

Man lässt α-Oxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol mit der vierfachen Menge einer 33 proz. Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol zwei bis drei Tage lang im Eisschrank stehen; sodann destilliert man aus dem Wasserbade das Methylamin und den Alkohol ab und löst den verbleibenden honiggelben Rückstand in der gleichen Menge Wasser unter Zugabe von wenig Salzsäure, bis eben gerade saure Reaktion auftritt. Die wässerige Lösung wird, wenn nötig, filtriert und einmal mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther nimmt nur sehr wenig auf. Man versetzt nun die Flüssigkeit mit einem Überschuss von 50 proz. Kalilauge, wodurch das Basengemisch abgeschieden wird und sich als dickes Öl an der Oberfläche ansammelt. Dieses wird mit Essigester aufgenommen, und die wässerige Flüssigkeit noch einige Male mit Essigester ausgeschüttelt. Statt Essigester kann man auch Chloroform, nicht aber Äther verwenden. Die Lösung der Basen in Essigester wird mit Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert und auf dem Wasserbade vom grössten Teil des Lösungsmittels befreit. Den Rückstand löst man in der vierfachen Menge

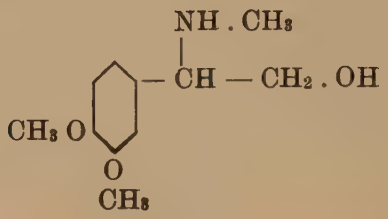
Aceton, leitet Chlorwasserstoffgas bis zur schwachsauren Reaktion ein und lässt 24 Stunden lang im Eisschrank stehen. Nach dieser Zeit hat sich das salzsaure Salz der Base I in weissen Kristallen abgeschieden. Seine Menge beträgt den vierten Teil des angewandten α-Oxy-ω-bromäthyl-3,4-dimethoxybenzols. Die Mutterlauge dieser Kristalle enthält das salzsaure Salz der isomeren Base II.

Zur Isolierung der letzteren dampft man die Acetonlösung ein, nimmt den Rückstand mit wenig Wasser auf, zerlegt durch Zugabe eines Überschusses von 50 proz. Kalilauge und schüttelt wiederholt mit Essigester aus. Die Lösung der Base in Essigester wird mit Kaliumkarbonat getrocknet, filtriert und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach ein bis zwei Tagen ist der Rückstand zum grossen Teil kristallinisch erstarrt. Durch Anrühren mit wenig eiskaltem Essigester lassen sich die Kristalle unschwer isolieren. Aus der Mutterlauge sind weitere Mengen der Base II zu gewinnen. Es ist wichtig, dass die Basen aus möglichst konzentrierter wässeriger Lösung durch starke Kalilauge abgeschieden werden, da sie in unreinem Zustande in Wasser spielend löslich und durch organische Lösungsmittel schlecht extrahierbar sind.

Eine dieser Basen ist als der Dimethyläther des Adrenalins anzusprechen von der Formel:



während der anderen Base die folgende isomere Formel zukommen dürfte:



Die Entscheidung darüber, welches Formelbild den einzelnen Basen zuzuschreiben ist, konnte bisher mit Sicherheit nicht getroffen werden. Wahrscheinlich ist aber die Base II der Adrenalin-3,4-dimethyläther.

Base I.

Die Base ist charakterisiert durch ein gut kristallisierendes salzsaures Salz vom Schmelzpunkt 178 °, das in Wasser spielend löslich, in Aceton unlöslich ist. Von der letzteren Eigenschaft macht man zur Trennung der beiden Isomeren Gebrauch. Das salzsaure Salz lässt sich gut aus der fünffachen Menge absoluten Alkohols umkristallisieren.

Die Analyse des salzsauren Salzes führte zu folgenden Zahlen:

1) 0,1610 g Substanz lieferten 0,3130 g CO_2 und 0,1076 g H_2O.

2) 0,1543 g Substanz lieferten 7,7 ccm N bei 21 ° und 757 mm Druck.

3) 0,1441 g Substanz lieferten 0,0835 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{11}H_{18}O_3NCl$.	
C = 53,31 %	C = 53,02 %
H = 7,33 „	H = 7,48 „
N = 5,66 „	N = 5,77 „
Cl = 14,32 „	Cl = 14,33 „

Aus dem salzsauren Salz lässt sich die freie Base gewinnen, indem man es in der gleichen Menge Wasser auflöst, einen Überschuss 50 proz. Kalilauge hinzugibt und die ölig ausgeschiedene Base mit Essigester ausschüttelt. Der Essigester hinterlässt nach dem Verdunsten die Base zunächst als Öl, das nach vierundzwanzigstündigem Stehen im Exsikkator zu einer strahligkristallinischen Masse erstarrt.

Sie lässt sich, wenn sie ganz trocken ist, aus wasserfreiem Äther gut umkristallisieren. Enthält die Base aber Feuchtigkeit, so löst sie sich in Äther sehr schlecht auf. Die Kristalle halten hartnäckig organische Lösungsmittel fest, so dass der richtige Schmelzpunkt von 63 bis 64 ° erst nach längerem Stehen im Vakuumexsikkator erreicht wird.

0,1437 g Substanz lieferten 0,3277 g CO_2 und 0,1065 g H_2O.

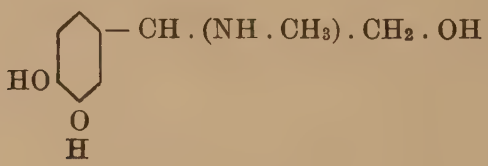
0,1156 g Substanz lieferten bei 17 ° und 748 mm Druck 6,7 ccm N.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{11}H_{17}NO_3$.	
C = 62,38 %	C = 62,19 %
H = 8,09 „	H = 8,29 „
N = 6 64 „	N = 6,71 „

Aufspaltung der Base I mit Jodwasserstoffsäure.

1 g der Base wurde mit 4,5 g farbloser Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68 20 Minuten im Sieden erhalten und dann 1,5 ccm abdestilliert, wobei Jodmethyl entwich. Der Rückstand, der eine schwach rötlich gefärbte Flüssigkeit bildete, trocknete im Vakuum über Kaliumhydroxyd zu einem dicken Sirup ein, der sich in Wasser klar löste, sich aber auf keine Weise in kristallinische Form überführen liess.

Eine sehr verdünnte Lösung des Sirups in Wasser lieferte mit wenig Eisenchlorid eine intensive Grünfärbung, die auf Zusatz von Ammoniak in rot überging. (Brenzkatechinreaktion). Vermutlich besteht das Produkt im wesentlichen aus dem jodwasserstoffsauren Salz der Base.



Base II.

Die Base wird aus Essigester in schönen Blättchen vom Schmelzpunkt 104 ° erhalten. Sie ist in Wasser mit stark alkalischer Reaktion löslich. Von Alkohol und Essigester wird sie leicht, von Ligroin schwer gelöst. Sie ist im Vakuum unzersetzt destillierbar bezw. sublimierbar. Bei 13 mm Druck siedet sie bei 196 °.

Kristallisierte Salze dieser Base konnten bisher nicht erhalten werden.

Analyse

1) 0,1275 g Substanz lieferten 0,2920 g CO_2 und 0,0933 g H_2O.

2) 0,1524 g Substanz lieferten 0,3500 g CO_2 und 0,1109 g H_2O.

3) 0,1503 g Substanz lieferten 8,9 ccm N bei 20 ° und 767 mm Druck.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{11} H_{17} NO_3$.	
C = 62,38 %	1) C = 62,46 %
	2) 62,64 „
H = 8,09 „	1) H = 8,18 „
	2) 8,14 „
N = 6,64 „	N = 6,98 „

Aufspaltung der Base II mit Jodwasserstoffsäure.

Im Gegensatz zur isomeren Base I lässt sich diese Base nicht ohne tiefgreifende Zersetzung entalkylieren. Kocht man 0,5 g dieser Base mit 2,2 g farbloser Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,68, so tritt nach wenigen Minuten eine Trübung, bald auch eine Abscheidung harziger Massen ein.

Es wird Methylamin abgespalten, was folgendermassen nachgewiesen wurde:

Nach 20 Minuten währendem Kochen der Base mit Jodwasserstoffsäure in dem oben angegebenen Verhältnis wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und von den ausgeschiedenen harzigen Massen, die unberücksichtigt blieben, abfiltriert. Das hellbraune Filtrat hinter-

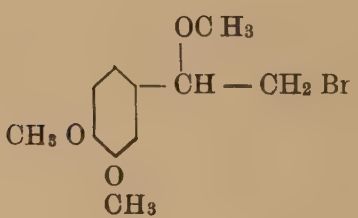
liess nach dem Eindampfen einen sirupartigen Rückstand, der im Exsikkator über Nacht kristallinisch erstarrte. Die Kristalle wurden erst mit wenig Essigester, dann mit Äther von anhaftenden Schmieren befreit; sie bildeten nach dem Umkristallisieren aus wenig Alkohol schöne weisse Blättchen.

Eine Jod-Bestimmung in diesem Salze führte zu folgendem auf jodwasserstoffsaures Methylamin stimmendem Werte:

0,1752 g Substanz lieferten 0,2580 g Ag J.

Berechnet für:	Gefunden:
$C H_6 N J$	
J = 79,85 %	J = 79,60 %

α-Methoxy-ω-bromäthyl-3,4-dimethoxybenzol.



Ebenso wie in dem Dibromid des 3,4-Dimethoxystyrols das α-Bromatom durch Hydroxyl ersetzt werden kann, ist auch ein Austausch durch die Methoxylgruppe möglich. Kocht man das Dibromid mit der dreifachen Menge Methylalkohol am Rückflusskühler 3 Stunden

lang, so wird Bromwasserstoffsäure frei im Sinne folgender Gleichung:

$$(CH_3O)_2C_6H_3.CHBr.CH_2Br + CH_3.OH = HBr + (CH_3O)_2C_6H_3.CH(OCH_3).CH_2Br.$$

Man dunstet dann den Alkohol vorsichtig auf dem Wasserbade ab und giesst das Reaktionsprodukt in Wasser, wobei es sich ölig abscheidet. Das Öl wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung gewaschen, getrocknet und der Äther entfernt.

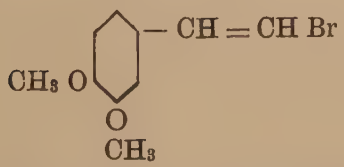
Der Körper konnte auch bei längerer Aufbewahrung nicht fest erhalten werden.

0,1696 g Substanz lieferten 0,1167 g Ag Br.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{11}H_{15}O_3Br$	
Br = 29,06 %	Br = 29,28 %

Eine Reinigung des Körpers durch Destillation ist nicht möglich, da er, auch bei der Destillation im Vakuum, zerfällt unter Abspaltung von einem Molekül Methylalkohol. Das Destillat besteht im wesentlichen aus

ω-Brom-3,4-dimethoxystyrol,



das im Gegensatz zur vorher beschriebenen Verbindung leicht kristallinisch erstarrt.

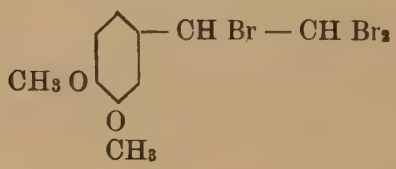
Nach wiederholtem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bildet der Körper fast weisse, gut ausgebildete Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 65°.

0,1613 g Substanz lieferten 0,1243 g Ag Br.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{10} H_{11} BrO_2$.	
Br = 32,89 %	Br = 32,80 %

Das Bromatom dieser Verbindung ist sehr fest gebunden, denn es gelang auf keine Weise, das Brom durch den Methylaminrest zu ersetzen: Selbst nach vielstündigem Erhitzen mit $NH_2 CH_3$ auf 160° wurde das ω-Brom-3,4-dimethoxystryol unverändert zurückgewonnen, bei 200° trat tiefgehende Zersetzung ein.

α-Brom-ω-dibromäthyl-3,4-dimethoxybenzol.



Der Körper wird in quantitativer Ausbeute erhalten, wenn zu einer Lösung von 2,43 g ω-Brom-3,4-dimethoxystyrol in 5 ccm Chloroform 1,6 g Brom, ebenfalls in 5 ccm Cloroform gelöst, gegeben werden.

Nach dem vollständigen Absaugen des Chloroforms im Exsikkator bildet der Körper eine hellbraune in Chloroform sehr leicht lösliche Kristallmasse. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes liegt zwischen 86° und

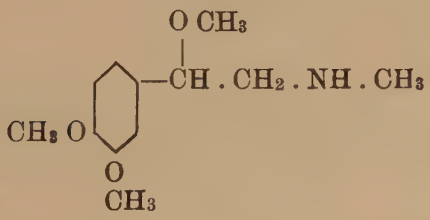
89°, nach wiederholtem Umkristallisieren aus Ligroin schmilzt der Körper bei 91°.

1. 0,0870 g Substanz lieferten 0,1222 g Ag Br.
2. 0,1136 g Substanz lieferten 0,1602 g Ag Br.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{10} H_{11} Br_3 O_2$.	
Br = 59,52 %	1. Br = 59,77 %
	2. 60,01 „

α Methoxy-ω-methylamino-äthyl-3,4-dimethoxybenzol.

(Trimethyläther des Adrenalins.)



Die Darstellung dieses Körpers, des Trimethyläthers des Adrenalins, erfolgte, indem 10 g des vorher beschriebenen α-Methoxy-ω-bromäthyl-3,4-dimethoxybenzols mit 7 g einer 33 prozentigen Lösung von Methylamin in absolutem Alkohol im Einschlussrohr 10 Stunden lang auf 110° erhitzt wurden. Der Rohrinhalt bildete eine gelbe, mit Kristallen von bromwasserstoffsaurem Salz durchsetzte Flüssigkeit. Das Reaktionsprodukt hinterblieb beim Eindampfen auf dem Wasserbade als honiggelbe, dicke, in Wasser und Salzsäure lösliche

Flüssigkeit. Aus der durch Ausschütteln mit Äther von wenig Nebenprodukten befreiten salzsauren Lösung schied sich auf Zusatz von Natronlauge die Base als Öl ab. Wegen ihrer beträchtlichen Wasserlöslichkeit war häufiges Ausäthern notwendig.

Im Vakuum destilliert, bildete die Base ein farbloses Öl vom Siedepunkt 164° bis 166° bei 12 mm Druck.

Die in sehr wenig Alkohol gelöste Base wurde mit konzentrierter Salzsäure neutralisiert. Nach einiger Zeit schied sich das salzsaure Salz als rein weisser Körper in dicken Kristallen ab. Infolge der grossen Löslichkeit des salzsauren Salzes in Alkohol war es schwierig, kleine Mengen aus Alkohol rein zu erhalten, daher wurde das Salz aus Essigester (im Verhältnis 1 : 100) umkristallisiert. Der Schmelzpunkt lag bei 182°.

Das reine salzsaure Salz gibt in 5 prozentiger wässeriger Lösung mit Platinchlorid sofort einen hellgelben kristallinischen Niederschlag. Nach Zusatz von Pikrinsäure zu der 5 prozentigen wässerigen Lösung des salzsauren Salzes kristallisierte allmählich ein Pikrat in gelben Rosetten.

Das jodwasserstoffsaure Salz schmilzt bei 163° bis 164°.

Die Analyse des salzsauren Salzes führte zu folgenden Zahlen:

1. 0,1212 g Substanz lieferten 0,2433 g CO_2 und 0,0822 g H_2O.

2. 0,2244 g Substanz lieferten 0,4522 g CO_2 und 0,1491 g H_2O.

0,1976 g Substanz lieferten bei 21 ° und 758 mm Druck 9,2 ccm N.

0,1474 g Substanz lieferten 0,0796 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{12} H_{19} O_3 N . H Cl$	
C = 55,05 %	1. C = 54,75 %
	2. 54,96 „
H = 7,70 „	1. H = 7,59 „
	2. 7,43 „
N = 5,35 „	N = 5,39 „
Cl = 13,55 „	Cl = 13,35 „

Verhalten des Adrenalintrimethyläthers gegen Jodwasserstoffsäure.

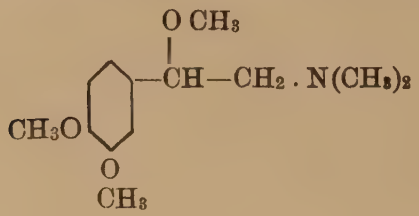
1 g des jodwasserstoffsauren Salzes der Base kochte man mit 4 ccm farbloser Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewichte 1,68 20 Minuten lang. Es entwich Jodmethyl, gleichzeitig trat Zersetzung unter Abscheidung harziger Massen ein. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und das Filtrat eingedampft, wobei ein kristallisiertes jodwasserstoffsaures Salz hinterblieb Dieses wurde durch Anreiben mit Essigester weiss erhalten und aus wenig Alkohol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Beim Kochen mit Natronlauge entwickelte sich Methylamin. Eine Jodbestimmung ergab folgenden auf jodwasserstoffsaures Methylamin stimmenden Wert:

0,1550 g Substanz lieferten 0,2283 g Ag J.

Berechnet für:	Gefunden:
$CH_3NH_2 . HJ$	
J = 79,85 %	J = 79,62 %.

α-Methoxy-ω-dimethylamino-äthyl-3,4-dimethoxybenzol.

(Trimethyläther des N-Methyladrenalins.)



Die Darstellung erfolgte aus 10 g α-Methoxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzol und 7 g einer 33 proz. Lösung von Dimethylamin in absolutem Alkohol auf dieselbe Art, wie die der vorstehend beschriebenen Base.

Die Ausbeute war annähernd quantitativ.

Der Körper bildet ein farbloses Öl vom Siedepunkt 155° bis 156° bei 9 mm Druck, er ist mit organischen Lösungsmitteln mischbar, auch in Wasser beträchtlich löslich. Die Base gibt ein aus Aceton gut kristallisierendes salzsaures Salz, das in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich ist.

Das salzsaure Salz schmilzt bei 175°.

Zur Analyse gelangte das salzsaure Salz.

0,1363 g Substanz gaben 0,2837 g CO_2 und 0,0990 g H_2O.

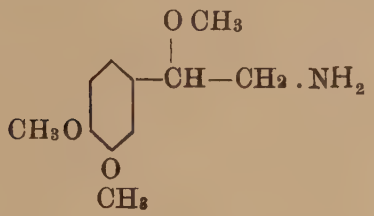
0,2472 g Substanz gaben bei 23° und 755 mm Druck 11,2 ccm N.

0,1747 g Substanz gaben 0,0916 g Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{18}H_{21}O_3N.HCl$	
C = 57,01 %	C = 56,77 %
H = 8,09 „	H = 8,12 „
N = 5,12 „	N = 5,12 „
Cl = 12,95 „	Cl = 12,96 „

α-Methoxy-ω-amino-äthyl-3,4-dimethoxybenzol.

(Trimethyläther des Arterenols.)



Der Körper entsteht bei zehnstündigem Erhitzen von 5 g des α-Methoxy-ω-brom-äthyl-3,4-dimethoxybenzols mit 10 g einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Alkohol im Einschlussrohr bei 110°.

Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den vorstehend beschriebenen Basen. Die Ausbeute jedoch war erheblich schlechter.

Der Körper bildet ein farbloses Öl vom Siedepunkt 164° bis 167° bei 12 mm Druck.

Das aus Aceton umkristallisierte salzsaure Salz schmilzt gegen 167° unter Zersetzung. Die Zersetzung beginnt bereits bei 150°.

Zur Herstellung des Platindoppelsalzes wurde eine Lösung von 0,24 g des salzsauren Salzes in 2 ccm Wasser mit einer Lösung von 0,3 g Platinchlorid versetzt. Das Platindoppelsalz fiel fast momentan in schönen gelben Kristallen aus. Ein Schmelzpunkt war nicht festzustellen, bei 160 ° begann eine Zersetzung.

Analyse des Platindoppelsalzes.

0,1341 g Substanz lieferten 0,1559 g CO_2, 0,0525 g H_2O und 0,0316 g Pt.

Berechnet für: $C_{22} H_{36} O_6 N_2 Pt Cl_6$	Gefunden:
C = 31,74 %	C = 31,71 %
H = 4,36 „	H = 4,37 „
Pt = 23,42 „	Pt = 23,57 „

Die vorstehende Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Privatdozenten Dr. C. Mannich im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Thoms, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Berlin, für das mir stets bewiesene Wohlwollen meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Zu besonderem Danke bin ich Herrn Privatdozenten Dr. C. Mannich verpflichtet, der mich bei Ausführung der Arbeit durch seine wertvollen Ratschläge und Anweisungen aufs weitgehendste unterstützte.

Lebenslauf.

Ich, Paul Neumann, mosaischer Konfession, wurde am 30. März 1883 als Sohn des Kaufmanns Boas Neumann und seiner Ehefrau Clara, geb. Goldstandt in Schmiegel geboren. Ich besuchte das Kgl. Gymnasium zu Gnesen, das ich Ostern 1899 mit dem Versetzungszeugnis nach Ober-Sekunda verliess, um den Apothekerberuf zu ergreifen. Nach dreijähriger pharmazeutischer Lehrzeit bestand ich im Juni 1902 die pharmazeutische Vorprüfung, war dann $2^1/_4$ Jahr lang als Apothekergehilfe tätig und bezog Michaelis 1904 die Universität Berlin, um Pharmazie und Chemie zu studieren. Im November 1906 bestand ich die pharmazeutische Staatsprüfung, nach dreivierteljähriger praktischer Tätigkeit als Apotheker erhielt ich Anfang November 1907 die Approbation als Apotheker. Michaelis 1907 liess ich mich bei der Universität Berlin immatrikulieren, um Chemie zu studieren, gleichzeitig wurde ich Volontär-Assistent am Pharmazeutischen Institut der Universität.

Am 12. März 1909 bestand ich am Kgl. Auguste-Viktoria-Gymnasium zu Posen die Reifeprüfung, am 3. Februar 1910 in Berlin die Promotionsprüfung.

Ich besuchte die Vorlesungen und Übungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Busse, Drude, Engler, Gilg, Mannich, v. Schmoller, Simmel, Thoms, W. Traube.